



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2836491 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.05.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.12.07
(86)	European Application Nr.	13774979.2
(86)	European Filing Date	2013.04.11
(87)	The European Application's Publication Date	2015.02.18
(30)	Priority	2012.04.13, US, 201261624215 P
(84)	Designated Contracting States:	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
(73)	Proprietor	Epizyme, Inc., 400 Technology Square, 4th Floor, Cambridge, MA 02139, US-USA Eisai R&D Management Co., Ltd., 6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, JP-Japan
(72)	Inventor	KUNTZ, Kevin, Wayne, 8 New Village Road, Woburn, MA 01801, US-USA HUANG, Kuan-chun, c/o Eisai4 Corporate Drive, Andover, MA 01810, US-USA CHOI, Hyeong, Wook, c/o Eisai4 Corporate Drive, Andover, MA 01810, US-USA SANDERS, Kristen, c/o Eisai4 Corporate Drive, Andover, MA 01810, US-USA MATHIEU, Steven, c/o Eisai4 Corporate Drive, Andover, MA 01810, US-USA CHANDA, Arani, c/o Eisai4 Corporate Drive, Andover, MA 01810, US-USA FANG, Frank, c/o Eisai4 Corporate Drive, Andover, MA 01810, US-USA
(74)	Agent or Attorney	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	SALT FORM OF A HUMAN HISTONE METHYLTRANSFERASE EZH2 INHIBITOR
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/140324 WO-A1-2011/140325 WO-A1-2012/142504

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. N-((4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morfolinometyl)-[1,1'-bifenyl]-3-karboksamid-hydrobromid.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, som er et monohydrobromid.

3. Forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1-2, hvor nevnte forbindelse er krystallinsk.

4. Forbindelsen ifølge hvilket som helst av de ovenstående kravene, hvor nevnte forbindelse i det vesentligste er fri for urenheter.

5. Forbindelsen ifølge hvilket som helst av de ovenstående kravene, hvor nevnte forbindelse er et krystallinsk fast stoff i det vesentligste fri for amorft N-((4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morfolinometyl)-[1,1'-bifenyl]-3-karboksamid-hydrobromid.

6. En farmasøytisk sammensetning som omfatter forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1-5, og en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel.

7. En fremgangsmåte for å fremstille forbindelsen ifølge krav 1 som omfatter å kombinere N-((4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morfolinometyl)-[1,1'-bifenyl]-3-karboksamid med hydrobromsyre.

8. Polymorf A av N-((4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morfolinometyl)-[1,1'-bifenyl]-3-karboksamid-hydrobromid.

9. Polymorfen ifølge krav 8, hvor polymorfen oppviser et røntgenpulver diffraksjonsmønster som har én eller flere karakteristiske topper uttrykket i grader 2-theta ved rundt 3,9 +/- 0,3 grader, rundt 17,5 +/- 0,3 grader, og rundt 22,0 +/- 0,3 grader 2-theta.

10. Polymorfen ifølge hvilket som helst av kravene 8-9, hvor polymorfen oppviser et røntgenpulver diffraksjonsmønster som har karakteristiske topper uttrykket i grader 2-

theta ved rundt 3,9 +/- 0,3 grader, rundt 17,5 +/- 0,3 grader, og rundt 22,0 +/- 0,3 grader 2-theta.

11. Polymorfen ifølge krav 8, hvor polymorfen oppviser et røntgenpulver diffraksjonsmønster som har én eller flere karakteristiske topper uttrykket i grader 2-theta ved rundt 3,9 +/- 0,3 grader, rundt 14,3 +/- 0,3 grader, rundt 18,7 +/- 0,3 grader, rundt 23,3 +/- 0,3 grader, og rundt 23,6 +/- 0,3 grader 2-theta.

12. Polymorfen ifølge krav 8, hvor polymorfen oppviser et røntgenpulver diffraksjonsmønster som har minst 5 karakteristiske topper uttrykket i grader 2-theta ved rundt 3,9 +/- 0,3 grader, 10,1 +/- 0,3 grader, 14,3 +/- 0,3 grader, 17,5 +/- 0,3 grader, 18,7 +/- 0,3 grader, 20,6 +/- 0,3 grader, 20,9 +/- 0,3 grader, 21,8 +/- 0,3 grader, 22,0 +/- 0,3 grader, 23,3 +/- 0,3 grader og 23,6 +/- 0,3 grader 2-theta.

13. Polymorfen ifølge krav 8, hvor polymorfen oppviser et røntgenpulver diffraksjonsmønster som har minst 6 karakteristiske topper uttrykket i grader 2-theta ved rundt 3,9 +/- 0,3 grader, 10,1 +/- 0,3 grader, 14,3 +/- 0,3 grader, 17,5 +/- 0,3 grader, 18,7 +/- 0,3 grader, 20,6 +/- 0,3 grader, 20,9 +/- 0,3 grader, 21,8 +/- 0,3 grader, 22,0 +/- 0,3 grader, 23,3 +/- 0,3 grader og 23,6 +/- 0,3 grader 2-theta.

14. Polymorfen ifølge krav 8, hvor polymorfen oppviser et røntgenpulver diffraksjonsmønster som har minst 7 karakteristiske topper uttrykket i grader 2-theta ved rundt 3,9 +/- 0,3 grader, 10,1 +/- 0,3 grader, 14,3 +/- 0,3 grader, 17,5 +/- 0,3 grader, 18,7 +/- 0,3 grader, 20,6 +/- 0,3 grader, 20,9 +/- 0,3 grader, 21,8 +/- 0,3 grader, 22,0 +/- 0,3 grader, 23,3 +/- 0,3 grader og 23,6 +/- 0,3 grader 2-theta.

15. Polymorfen ifølge krav 8, hvor polymorfen oppviser et røntgenpulver diffraksjonsmønster som har minst 8 karakteristiske topper uttrykket i grader 2-theta ved rundt 3,9 +/- 0,3 grader, 10,1 +/- 0,3 grader, 14,3 +/- 0,3 grader, 17,5 +/- 0,3 grader, 18,7 +/- 0,3 grader, 20,6 +/- 0,3 grader, 20,9 +/- 0,3 grader, 21,8 +/- 0,3 grader, 22,0 +/- 0,3 grader, 23,3 +/- 0,3 grader og 23,6 +/- 0,3 grader 2-theta.

16. Polymorfen ifølge krav 8, hvor polymorfen oppviser et røntgenpulver diffraksjonsmønster som har minst 9 karakteristiske topper uttrykket i grader 2-theta ved rundt 3,9 +/- 0,3 grader, 10,1 +/- 0,3 grader, 14,3 +/- 0,3 grader, 17,5 +/- 0,3 grader, 18,7 +/- 0,3 grader, 20,6 +/- 0,3 grader, 20,9 +/- 0,3 grader, 21,8 +/- 0,3 grader, 22,0 +/- 0,3 grader, 23,3 +/- 0,3 grader og 23,6 +/- 0,3 grader 2-theta.

17. Polymorfen ifølge krav 8, hvor polymorfen oppviser et røntgenpulver diffraksjonsmønster som har minst 10 karakteristiske topper uttrykket i grader 2-theta ved rundt 3,9 +/- 0,3 grader, 10,1 +/- 0,3 grader, 14,3 +/- 0,3 grader, 17,5 +/- 0,3 grader, 18,7 +/- 0,3 grader, 20,6 +/- 0,3 grader, 20,9 +/- 0,3 grader, 21,8 +/- 0,3 grader, 22,0 +/- 0,3 grader, 23,3 +/- 0,3 grader og 23,6 +/- 0,3 grader 2-theta.

18. Polymorfen ifølge krav 8, hvor polymorfen oppviser et røntgenpulver diffraksjonsmønster som har karakteristiske topper uttrykket i grader 2-theta ved rundt 3,9 +/- 0,3 grader, 10,1 +/- 0,3 grader, 14,3 +/- 0,3 grader, 17,5 +/- 0,3 grader, 18,7 +/- 0,3 grader, 20,6 +/- 0,3 grader, 20,9 +/- 0,3 grader, 21,8 +/- 0,3 grader, 22,0 +/- 0,3 grader, 23,3 +/- 0,3 grader og 23,6 +/- 0,3 grader 2-theta.

19. Polymorfen ifølge hvilket som helst av kravene 8-18, hvor polymorfen oppviser et røntgenpulver diffraksjonsmønster i det vesentligste i samsvar med Figur 1.

20. Polymorfen ifølge hvilket som helst av kravene 8-19, hvor polymorfen oppviser et røntgenpulver diffraksjonsmønster i det vesentligste i samsvar med Tabell 1.

21. Polymorfen ifølge hvilket som helst av kravene 8-20, hvor polymorfen oppviser et differensiell skanning kalorimetri termogram som har en karakteristisk topp uttrykket i enheter av °C ved en temperatur på 255 +/- 5 °C.

22. Polymorfen ifølge hvilket som helst av kravene 8-21, hvor polymorfen oppviser et differensiell skanning kalorimetri termogram i det vesentligste i samsvar med Figur 3.

23. En fremgangsmåte for å fremstille polymorfen ifølge hvilket som helst av kravene 8-22, som omfatter å kombinere N-((4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morfolinometyl)-[1,1'-bifenyl]-3-karboksamid med hydrobromsyre.

24. En fremgangsmåte for å re-krystallisere polymorfen ifølge hvilket som helst av kravene 8-22, som omfatter de følgende trinn: (a) å løse Polymorf A i et første løsemiddel, og (b) å tilsette et andre løsemiddel, slik at nevnte polymorf rekrystalliseres.

25. Fremgangsmåten ifølge krav 24, hvor det første løsemidlet er etanol, og det andre løsemidlet er MTBE.

26. Fremgangsmåten ifølge krav 16, som omfatter (a) å løse Polymorf A i etanol, (b) å varme blandingen, (c) å tilsette MTBE til blandingen, under dannelsen av et presipitat

som omfatter nevnte polymorf, og å filtrere presipitatet slik at nevnte polymorf er rekrystallisert.

27. En farmasøytisk sammensetning som omfatter polymorfen ifølge hvilket som helst av kravene 8-22, og en farmasøytisk akseptabel bærer eller fortynningsmiddel.

28. En forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-5, en polymorf ifølge hvilket som helst av kravene 8-22, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge hvilket som helst av kravene 6 eller 27, for anvendelse i en fremgangsmåte for å behandle kreft.

29. En forbindelse, en polymorf, eller en farmasøytisk sammensetning for anvendelse som angitt i krav 28, hvor kreften er non-Hodgkins lymfom, follikulært lymfom (FL), diffust stort-B-celle lymfom (DLBCL), eller brystkreft.

30. En fremgangsmåte for å fremstille N-((4,6-dimetyl-2-okso-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morfolinometyl)-[1,1'-bifenyl]-3-karboksamid som omfatter å omsette 5-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morfolinometyl)-[1,1'-bifenyl]-3-karboksylsyre (5) med et salt av 3-(aminometyl)-4,6-dimetyl-dihydro-pyridin-2(1H)-on.